

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 92

Les accidents digestifs de la Terramycine

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 24 Juillet 1952

PAR

Emile PONS

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire.

Né le 4 Décembre 1926, à Grenade-sur-Garonne (Hte Garonne)

Pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

Diplôme de Médecine Exotique

Examineurs	{	MM. JANBON, professeur,	{	président
de la Thèse		HARANT, professeur		Assesseurs
		NEGRE, agrégé		
		PASSOUANT, agrégé		

MONTPELLIER

IMPRIMERIE DU PROGRÈS

7, Rue Castel-Moton - Téléphone M2 50-27

1952

Les accidents digestifs
de la Terramycine

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 92

Les accidents digestifs de la Terramycine

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 24 Juillet 1952

PAR

Emile PONS

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire.

Né le 4 Décembre 1926, à Grenade-sur-Garonne (Hte Garonne)

Pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

Diplôme de Médecine Exotique

Examineurs de la Thèse	{	MM. JANBON, professeur, HARANT, professeur NEGRE, agrégé PASSOUANT, agrégé	{	<i>président</i> <i>Assesseurs</i>
---------------------------	---	---	---	---

MONTPELLIER

IMPRIMERIE DU PROGRÈS

7, Rue Castel-Moton - Téléphone M2 50-27

1952

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Chaires :

Anatomie	MM. J. DELMAS.
Histologie	TURCHINI, <i>assesseur</i> .
Physiologie	HÉDON.
Chimie biologique médicale et toxicologie.....	CRISTOL.
Physique médicale.....	PECH.
Anatomie pathologique et médecine expérimentale..	BAUMEL.
Microbiologie	CARRÈRE.
Hist. naturelle méd., parasitol. et méd. exotique...	HARANT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	PAGÈS.
Thérapeutique et clinique des maladies infectieuses...	JANBON.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	BERT.
Hygiène	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale.....	N.
Technique opératoire et chirurgie expérimentale...	LAPEYRIE.
Pathologie et clinique propédeutique chirurgicales....	MOURGUE-MOLINES.
Pathologie et clinique propédeutique médicales.....	PUECH.
Clinique médicale	GIRAUD, <i>doyen</i> .
— — — — —	BOULET.
Clinique chirurgicale.....	LAPEYRE.
— — — — —	AIMES.
Clinique obstétricale.....	CADERAS DE KERLEAU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses.....	EUZIÈRE, <i>doyen hon.</i>
Clinique des maladies des enf. et hyg. du 1 ^{er} âge.....	CHAPTAL.
Clinique de dermato-syphillographie.....	MARGAROT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	ETIENNE.
Clinique urologique.....	TRUC.
Clinique gynécologique.....	ROUX.
Clinique ophtalmologique.....	DEJEAN.
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale	TERRACOL.
Clinique de la Tuberculose	VIDAL.
Electro-radiologie	LAMARQUE.

Professorat à titre personnel :

Histologie et embryologie	GRANEL.
---------------------------------	---------

Charges de cours :

Anatomie	LAUX.
Propédeutique médicale.....	P. RIMBAUD.
Physiologie et pharmacodynamie.....	LOUBATIÈRES.

Professeurs honoraires

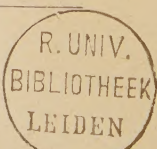
MM. BERTIN-SANS, GALAVIELLE, VIRES, VILLARD, GRYNFELTT,
RICHE, L. RIMBAUD, BOUDET

Chargés d'enseignements complémentaires

MM.	MM.
Chimie..... BÉNÉZECH	Path. neurologique. LAFON, <i>agrégé</i> .
— — — — — <i>m. de c. agr.</i>	— — — — — respiratoire... BALMÈS, <i>agrégé</i> .
Anatomie pathol..... CAZAL, <i>agrégé</i> .	Neuro-chirurgie..... GROS, <i>agrégé</i> .
Pharmacologie..... HARANT, <i>prof.</i>	Clin. de la tuberc.... VIDAL, <i>professeur</i> .
Pharmacol. et théor. SERRE, <i>agrégé</i> .	Chir de la tub..... MOURGUE-MOLINES,
Pathol. expérim..... PASSOUNT,	— — — — — <i>professeur</i> .
— — — — — <i>m. de c. agr.</i>	Clin. gast-ent..... BAUMEL, <i>prof.</i>
Thérapeutique..... PASSOUNT,	Pathologie chir..... JOYEUX, <i>agrégé</i> .
— — — — — <i>m. de c. agr.</i>	— — — — — NÈGRE, <i>agrégé</i> .
Bactériologie..... RENOUX, <i>m. de c. agr.</i>	Obstétrique..... COLL DE CARRERA,
Pathologie médicale. BOUCOMONT.	— — — — — <i>agrégé libre.</i>
— — — — — SERRE, <i>agrégé</i> .	

Maîtres de conférences et agrégés en exercice

MM.	MM.
Chimie..... BÉNÉZECH,	Médecine..... CAZAL.
— — — — — <i>m. de c. agr.</i>	Médecine expérim.. PASSOUNT, <i>m. de c. agr.</i>
Microbiologie..... RENOUX, <i>m. de c. agr.</i>	Neuro-psychiatrie... LAFON.
Médecine..... BOUCOMONT,	Chirurgie..... JOYEUX.
— — — — — SERRE.	— — — — — NÈGRE.
— — — — — BALMÈS.	Neuro-chirurgie..... GROS.



A LA MEMOIRE DE MES AINES
DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE
TOMBES AU CHAMP D'HONNEUR

A MES PARENTS

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR JANBON

*Qui nous a fait le grand
honneur de présider cette
thèse.*

*Durant une année passée à
la Clinique des Maladies in-
fectieuses il nous a prodigué
son enseignement et ses con-
seils précieux.*

*Qu'il trouve ici l'expression
de notre gratitude.*

A MON JURY

MONSIEUR LE PROFESSEUR HARANT
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE NEGRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE
PASSOUANT.

*Qui nous ont fait l'honneur
d'être parmi nos juges.*

Hommages respectueux.

A MESSIEURS LES DOCTEURS J. SALVAING
ET J. ROUX

*Qui nous ont guidé de leurs
conseils dans l'élaboration de
ce travail.*

*Qu'ils veuillent bien trouver
ici, l'expression de notre re-
connaissance.*

A NOS MAITRES
DES HOPITAUX
ET DE LA FACULTE DE MEDECINE
DE MONTPELLIER

DES HOPITAUX
ET DE LA FACULTE DE MEDECINE
DE LYON

*Nous les remercions de leur
dévouement et enseignement.*

A MES CHEFS DE L'ECOLE
DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE

A MONSIEUR LE MEDECIN COMMANDANT
ESOURROU

Introduction

Depuis sa découverte, la terramycine a vu son utilisation en clinique, prendre une extension de plus en plus importante. Elle présente en effet sur les autres antibiotiques des avantages indiscutables.

D'une part, son spectre antibactérien est très étendu, puisque, à lui seul, il couvre pratiquement ceux de la pénicilline, de l'auréomycine et du chloramphénicol réunis. Seul le spectre de l'auréomycine lui est sensiblement identique.

D'autre part, comme pour l'auréomycine et le chloramphénicol, son activité par voie orale (capsules) assure un maniement plus facile qu'avec les antibiotiques actifs par voie parentérale seule.

Cependant les incidents et accidents d'ordre digestif, signalés par les divers auteurs, tant sur le plan expérimental que clinique, viennent un peu atténuer l'importance de ces avantages, qui n'en sont pas pour autant négligeables.

Nous nous proposons d'étudier ici ces divers accidents, à la lumière des nombreux travaux, étrangers et français, ayant paru jusqu'à ce jour.

Notre étude sera essentiellement basée sur les recherches effectuées récemment à la clinique des maladies infectieuses.

Le syndrome cholériforme, que le professeur Janbon et ses collaborateurs ont été les premiers à observer et

à décrire, étant de très loin la manifestation la plus grave, et faisant en quelque sorte l'originalité des accidents digestifs de la terramycine, par ailleurs assez banaux et superposables à ceux observés avec les autres antibiotiques, c'est à lui que nous consacrerons la partie principale de notre étude, notamment en ce qui concerne l'exposé des manifestations cliniques.

Nous exposerons ensuite les modifications d'ordre bactériologique, décelées par l'examen systématique de la flore fécale, avant, pendant et après le traitement par terramycine, et nous nous efforcerons d'établir une relation entre ces modifications et les accidents cliniques.

Nous essaierons enfin de tirer de cette étude, quelques conclusions d'ordre pratique, concernant la mise en œuvre du traitement par la terramycine, la prophylaxie des accidents et également leur traitement éventuel.

Avant de commencer cette étude, il paraît indispensable de rappeler quelques données essentielles concernant la terramycine et les accidents de l'antibiothérapie orale, en général.

I - Généralités

1) LA TERRAMYCINE

Origine. — Isolée du mycélium de streptomyces rimosus par Finlay, Hobby, P'An, Régna, Routien, Seeley, Sobin, Solomons, Vinson et Kane, la terramycine, après diverses manœuvres d'extraction, se présente finalement sous la forme d'une poudre cristallisée pure et homogène: c'est la terramycine anhydre (ou terramycine base) de formule empirique: $(22 \text{ H}^{24} - 26 \text{ N}^2 \text{ O}^9 - 2 \text{ H}^2 \text{ O})$.

Etude physicochimique :

C'est une substance amphotère de pH acide (4,5) peu soluble dans l'eau. Elle peut donner naissance à des sels basiques ou acides assez facilement solubles dans l'eau : le sel sodique de terramycine (pH 9), brun, et le chlorhydrate de terramycine (pH 1,8), jaune. Seul ce dernier est utilisé en thérapeutique, sous forme d'une poudre jaune, amère, contenue dans des capsules ; les solutions s'hydrolysent à la longue en formant des cristaux de terramycine amphotère, dont le dépôt pourrait seulement être retardé par un excès d'acide chlorhydrique (Régna et Solomons).

La terramycine base et sels sont solubles dans le butanol et l'acide acétique, peu solubles dans l'acéto-

ne, insolubles dans l'éther et le chloroforme; ils donnent des réactions au perchlorure de fer, celles de Pandey, de Friedelcrafts, de Molish. Aucun de ces produits inhibant les autres antibiotiques n'agissent sur la terramycine (Gocke et Coll).

La stabilité du chlorhydrate est indéfinie à l'état sec, à température ordinaire. Il ne perd que 5 pour cent de son activité s'il est maintenu quatre mois à 50 degrés et même quatre jours à 100 degrés; les solutions aqueuses restant stables, un mois à la température ordinaire. Pour Linsell et Flechter, les solutions sont rapidement inactivées à 100 degrés. Rappelons enfin, qu'en présence de sérum ou de tout autre milieu biologique, la terramycine, contrairement à l'auroéomycine, est aussi stable qu'en solution.

La tolérance est remarquable chez l'animal. La dose létale par voie veineuse est très élevée (100 à 150 milligrammes de chlorhydrate de terramycine par kilo de poids corporel chez le chien). Par voie sous-cutanée cette dose doit être quatre fois plus élevée, et par voie orale, près de quarante fois plus (P'an et coll.).

La dose orale mortelle pour les souris serait ainsi d'environ 7.200 milligrammes par kilo, correspondant théoriquement, pour un homme de 60 kilos, à une dose unique de 500 grammes de terramycine. La mort survient rapidement ou parfois, un ou deux jours plus tard par arrêt respiratoire précédé de convulsions, puis de paralysies flasques. A plus longue échéance, ce produit est dénué de toxicité, puisque des doses très élevées, pendant plusieurs mois sont supportées par l'animal sans dommages fonctionnel ou anatomique pour le foie, les reins, la moëlle osseuse.

Seule, une nécrose locale est observée en cas d'injection parentérale. Moins bien toléré que le chlorhydrate, le sel sodique (à la dose de 200 milligr. par kilo

et par jour, pendant quinze jours), détermine cependant chez le rat une dilatation des tubules rénaux (Schoenbach). Signalons enfin que le produit amphotérique injecté dans le muscle ou donné par voie orale a paru à Steenken et Wolinsky hautement toxique pour le cobaye dont il entraîne souvent la mort avec rapide chute de poids et ballonnement de l'abdomen.

La traversée de l'organisme a été étudiée par Schoenbach, Welch, Hobby, Werner, Bliss, Herrel, Linsell. Les méthodes de dosages sont basées sur l'action bactériostatique de l'antibiotique, sur une souche microbienne préalablement testée. On a également essayé une méthode turbidimétrique (Kersey, Whitlock, Hunt et Tashman).

La teneur sanguine est maxima entre la troisième et la cinquième heure, elle commence à fléchir vers la sixième heure; *l'administration en prise fractionnée toutes les six heures est donc suffisante.*

La concentration sanguine moyenne pour une dose orale de 0 gr. 50 toutes les six heures est de 2 à 8 gamma par millilitre, taux valable pour le chlorhydrate comme pour la base. Non seulement, l'antibiotique est stable dans le sérum, mais encore, l'augmentation de la dose orale jusqu'à 3 grammes par prise n'élève pas sensiblement la teneur du sang, comme s'il y avait un seuil d'absorption intestinale; *la plus grande partie étant alors éliminée par les fécès* (Herrel).

La prise orale fractionnée de 2 à 3 grammes par vingt-quatre heures (0 gr. 50 à 0 gr. 75 toutes les six heures), représente donc la dose optima.

Le comportement vis-à-vis des barrières :

La barrière hémoméningée, n'est pas franchie, chez l'individu normal, toutefois le succès obtenu dans la méningite à pneumocoques prouve qu'il en est autrement chez le malade.

Le passage transplacentaire chez le fœtus est très facile.

Le passage dans les cavités pleurales et péritonéales, enfin, paraît suffisant pour assurer l'efficacité de l'antibiotique.

L'excrétion est très importante, en raison de la stabilité de la terramycine dans le milieu biologique.

Une grande partie est éliminée par les fécès, surtout si la dose orale est abusivement élevée, sans aucun profit pour la concentration sanguine et peut être avec un préjudice excessif pour la flore fécale.

L'élimination urinaire est très importante ainsi que l'élimination biliaire.

Le spectre antibactérien :

Son étude permet de mettre en évidence une activité constante sur les cocci gram positifs et gram négatifs, les parvo-bactéries et les entérobactéries (à l'exclusion de proteus et du pyocyanique).

Nous signalerons simplement l'action richettsiostatique et tuberculostatique seulement *in vitro*. Plus intéressante dans le cadre de cette étude est l'action heureuse de la terramycine sur *E. histolytica* et la flore associée (Most et Van Assendelft), nous y reviendrons plus loin.

La terramycinorésistance acquise, enfin, doit retenir notre attention. Gocke et coll., ont démontré son existence en réalisant des subcultures successives d'une même souche bactérienne à la fois sur milieu favorable indemne d'antibiotique et sur milieu contenant à chaque repiquage, des quantités croissantes de terramycine. Dans certains cas, les colibacilles disparaissent normalement au début de la prise orale de terramycine avec une sensibilité contemporaine de 0,3 à 6 gamma. Cette résistance s'établit lentement.

Il faut noter que les bactéries devenues résistantes à la terramycine, le deviennent aussi à des degrés variés, à l'auréomycine et au chloramphénicol. Quelques faits de résistance du staphylocoque doré ont été récemment signalés (Janbon).

2. LES ACCIDENTS DE L'ANTIBIOTHERAPIE ORALE

Les accidents observés au cours du traitement par les nouveaux antibiotiques (chloramphénicol, auréomycine, terramycine) sont d'ordre très divers :

Cutanéomuqueux : Observés surtout dans l'emploi du chloramphénicol, ils consistent essentiellement en glossites, stomatites, anorectites, érythèmes suintants du scrotum et de l'aisselle.

Digestifs : Ce sont les plus fréquents et ceux dont l'étude présente le plus grand intérêt.

Ils peuvent intéresser la partie haute du tube digestif (nausées, vomissements, brûlures gastriques allant parfois jusqu'à l'intolérance gastrique complète, observée surtout avec l'auréomycine et le chloramphénicol et plus rarement avec la terramycine.

On peut également voir des manifestations digestives basses : diarrhée fréquente et syndrome cholérique plus rare, observé surtout avec la terramycine et de rares fois avec l'auréomycine (Lapeyre, Vayssière, Roux (cas inédit).

Des manifestations diverses, enfin, telles que langue noire, anémie progressive, troubles de l'accommodation, paraissent liées à une avitaminose par modifications de la flore microbienne intestinale.

IV - Essai d'interprétation pathogénique

Il semble que les troubles digestifs observés au cours du traitement terramycinique relèvent de plusieurs causes :

— L'acidité du produit, d'une part, semble jouer un rôle ;

— Les perturbations de la flore et de la faune d'autre part.

Ces deux causes semblent avoir plusieurs conséquences :

— Elles entraînent une gêne dans la synthèse de certaines vitamines (notamment du groupe B, acide folique, etc...) ;

— Elles réalisent des modifications des diastases digestives ;

— Enfin et surtout, du fait de la disparition de certains hôtes habituels de l'intestin, elles favorisent l'exaltation d'autres hôtes, normalement en sommeil (staphylocoques dorés surtout, et peut-être *Candida albicans*, bien que ce fait semble infirmé par les travaux que nous avons cités).

Il n'est pas en notre pouvoir d'apprécier exactement les modifications d'ordre enzymatique et l'action sur la synthèse vitaminique. Ne pouvant entrer dans le fond

du problème, nous serons contraints dans cette étude d'essayer seulement d'établir une relation entre les modifications de la flore et de la faune et les accidents digestifs.

1. L'ACIDITE DU PRODUIT

Elle est, semble-t-il, la cause des petits incidents bénins communs aux trois antibiotiques (auréomycine, chloramphénicol, terramycine).

2. LES MODIFICATIONS DE LA FLORE FECALE NORMALE

Elles se traduisent essentiellement par le déséquilibre coli-proteus. Ce fait explique, d'une part, la désodorisation des selles, liée à la disparition des coli et coliformes, et d'autre part, très probablement la diarrhée.

Peut-on faire jouer à la lyse massive du colibacille et la pullulation du proteus un rôle dans l'apparition du syndrome cholériforme ?

Certes, le colibacille possède une endotoxine, mise en évidence par Besson et Lavergne, et pouvant déterminer chez le lapin, une entérite. En fait, la discordance entre la constance de la disparition du colibacille et la rareté du syndrome cholériforme, n'autorise pas à conclure dans ce sens. La disparition du colibacille semble seulement, par une sorte de loi de l'équilibre et d'antagonisme microbien, favoriser la pullulation d'une « flore de rechange » constituée principalement par le proteus, germe particulièrement terramycino-résistant.

Il nous faut donc envisager l'action directe du pro-

teus. Depuis longtemps déjà son rôle avait été invoqué dans l'apparition de certaines diarrhées : Metchnikoff le rencontre dans 93,6 pour cent des diarrhées du nourrisson. Il montre en outre son rôle pathogène lorsqu'il est administré par voie buccale, soit seul, soit associé à d'autres microbes.

De même, D.-M. Bertrand, dans cinquante-cinq cas de diarrhée infantile, observés à Londres, trouve cinquante-cinq fois *proteus vulgaris*.

Le *proteus* est ainsi souvent retrouvé dans les diarrhées infantiles, et aussi dans certaines diarrhées de l'adulte.

Sur le plan expérimental, Jourdan et Burrows ont reproduit un syndrome de choléra infantile chez le chimpanzé et le lapin à la mamelle. Dolman, par contre, n'a obtenu aucun résultat, en faisant ingérer à des volontaires des filtrats de culture.

La lyse du colibacille et la pullulation du *proteus*, étant des phénomènes constants, et par contre, le syndrome cholériforme étant d'une extrême rareté, il n'est pas possible d'établir une relation entre ces deux ordres de faits. Il nous faut donc chercher une autre cause.

3. EXALTATION DES HOTES LATENTS : STAPHYLOCOQUE DORE PATHOGENE

Ce germe est-il à l'origine du syndrome cholériforme ? Notre discussion s'appuiera sur trois éléments :

— La constance presque absolue du staphylocoque au cours du syndrome cholériforme ;

— La ressemblance entre ce syndrome et le tableau présenté par les cas d'intoxications alimentaires à staphylocoques ;

— L'apparition du staphylocoque en dehors du syndrome cholériforme.

a) *Apparition presque constante du staphylocoque au cours du syndrome cholériforme :*

Le staphylocoque a été recherché dans sept cas de syndrome cholériforme sur neuf. Il a été trouvé six fois (soit 85 pour cent). Dans le cas où il n'a pas été trouvé (Obs. III), on peut penser que les recherches n'ont pas été poursuivies assez longtemps et que le staphylocoque n'est apparu que secondairement, comme ce fut le cas dans l'observation VIII.

Quelle est l'*origine* de ce staphylocoque pathogène ? Elle peut être double :

Endogène : Le germe préexiste dans les selles et la gorge des malades, véritables porteurs sains, avant le séjour hospitalier, et voit sa virulence exaltée à la faveur du déséquilibre de la flore fécale.

Kourilsky, Mercier, Pillet, ont particulièrement attiré l'attention sur la fréquence du gîte rhinopharingé, même chez des individus apparemment sains, à propos de l'origine des diverses staphylococcies. Ils insistent sur les caractères de contagiosité et de chronicité de cette affection, qui en font un état de mal permanent, susceptible de réveils plus ou moins aigus.

Dans trois cas que nous rapportons, nous avons pu, avant traitement, vérifier la présence de staphylocoques terramycino-résistants dans l'intestin et le pharynx.

--- *Exogène* : On peut incriminer la contamination par les membres du personnel infirmier porteurs de germes sains.

Bertoye et Carraz, pensent que l'air ambiant pourrait, lui aussi, servir de vecteur.

Nous ne reviendrons pas sur les caractères du sta-

tion et aux médications symptomatiques banales (analeptiques vasculaires, cortisone) soit en injections veineuses discontinues, soit en perfusions, le malade est littéralement transformé ; sa diurèse atteint très vite un volume considérable de l'ordre de 4 litres, son azotémie se normalise ; tout signe toxique a disparu. Nous pouvons alors réaliser un test à l'hypo-sulfite de soude qui montre un index de concentration de 33,7 avec une filtration glomérulaire de 67,4 et une réabsorption tubulaire de 97 pour cent. L'atteinte rénale a donc été purement glomérulaire.

OBSERVATION II [N° 13.021] (1)

E... Albertine.

Est adressée à la Clinique Pasteur le 18 janvier 1951 par la Clinique médicale du professeur Boulet pour fièvre typhoïde à bacilles d'Eberth (affirmée par séro-diagnostic). L'épisode cholériforme qui a précédé son entrée, s'est réalisé durant le séjour à la clinique médicale. Le diagnostic d'état grippal avait été primitivement envisagé, et la malade, soumise pour cette raison au traitement par la terramycine à 3 grammes par jour. Une diarrhée banale s'installe dès les premières vingt-quatre heures ; alors que l'administration de l'antibiotique, inefficace sur le syndrome infectieux, a été interrompue depuis six heures, un état cholériforme apparaît. Il s'aggrave progressivement, s'accompagnant le lendemain d'un collapsus thermique et cardiovasculaire. Les selles aqueuses sont incessantes. Le taux de l'azotémie s'élève jusqu'à 0 gr. 95. Tous ces troubles disparaissent d'ailleurs au bout de quarante-huit heures et la température remonte à 38°. La malade est soumise peu après au chloramphénicol qui guérit, sans incident, sa dothienenterie.

OBSERVATION III [N° 13.108] (1)

C... Richard, 10 mois.

Est hospitalisé le 11 mars 1951 pour coqueluche. La terramycine est instaurée dès l'entrée, à la dose de 1 gramme par

-
- (1) Janbon (M.), Bertrand (L.), Salvaing (J.), Labauge (R.) et Alram (Mlle D.) Soc. Sc. méd. et biol. de Montpellier, 2 mars 1951.
(1) Janbon (M.), Bertrand (L.), Salvaing (J.) et Labauge (R.) — Soc. Sc. méd. et biol. de Montpellier, 13 juillet 1951.

jour. Le 14 mars, les quintes diminuent, la température est à 37°2, l'enfant va mieux. Le 16 mars, apparition de huit à dix selles diarrhéiques avec grains riziformes et d'un vomissement. La terramycine est aussitôt interrompue. Le 17 mars, l'état s'aggrave, faisant place à un syndrome toxique intense avec yeux excavés, traits tirés, faciès plombé, deshydratation, plafonnement intermittent et température à 40 degrés. L'enfant est mis en perfusion.

Le 18 mars, on note un érythème morbilliforme diffus et transitoire. Le 19 mars, l'amélioration s'amorce et se maintiendra les jours suivants. Aucun contrôle humoral n'a pu être pratiqué dans ce cas. L'examen bactériologique des selles au moment de l'installation du syndrome cholériforme, n'a montré que la présence de proteus et de staphylocoques blancs ; elles ne contenaient pas en particulier de staphylocoque doré pathogène.

OBSERVATION IV [N° 13.099] (1)

V... Huguette, 2 ans.

Est hospitalisée le 8 mars 1951 pour une coqueluche avec otite. La pénicilline entraîne une amélioration immédiate de la fièvre, mais non du nombre des quintes. Devant la reprise thermique, on instaure la terramycine à la dose de 1 gramme par jour le 15 mars 1951. Le 16 mars, a une dizaine de selles diarrhéiques, eau de riz très abondantes. Le 17 mars son état est inchangé. On interrompt la terramycine. Le 18, la diarrhée cholériforme persiste (les selles renferment du staphylocoque doré pathogène), et un syndrome neurotoxique s'installe rapidement, une perfusion veineuse de sérum novocaîné est immédiatement installée. Elle restera sans effet et l'enfant meurt en état de pâleur hyperthermie six heures plus tard.

OBSERVATION V [N° 13.126] (2)

T... Marguerite, 63 ans.

Est adressée à la Clinique Pasteur le 19 mars 1951, pour

-
- (1) Janbon (M.), Bertrand (L.), Salvaing (J.) et Labauge (R.). — Soc. Sc. méd. et biol. de Montpellier, 13 juillet 1951.
(2) Janbon (M.), Bertrand (L.), Salvaing (J.) et Labauge (R.). — Soc. Sc. méd. et biol. de Montpellier, 4 mai 1951.

leptospirose. En fait, elle présentait, huit jours après un épisode grippal, un état fébrile entre 38 et 38°5, un syndrome corticopulmonaire de la base pulmonaire gauche avec toux et expectoration, une conjonctivite bilatérale, particulièrement intense. Cet ensemble n'avait nullement été amélioré par les antibiotiques usuels (sulfamides puis pénicilline) et durait depuis huit jours.

Dès l'entrée dans le service, l'éventualité d'une affection virale fut suspectée. Certains examens vinrent confirmer cette orientation : la positivité très forte des réactions sérologiques de la syphilis tant pour les réactions de floculation que de déviation du complément, la présence de façon transitoire d'agglutinines froides, une leucopénie à 4.500 sans modifications de la formule leucocytaire, enfin une très minime réaction cellulaire du liquide céphalo-rachidien avec 4 lymphocytes par millimètre cube. Précisons que la radiographie thoracique montrait un foyer de condensation de la base pulmonaire gauche.

La terramycine est instaurée le 20 mars, initialement à la dose de 2 grammes par jour, puis à celle de 3 grammes. Quatre jours après le début du traitement, alors que l'on note une disparition presque complète de la conjonctivite, une atténuation des signes pleuropulmonaires, seule la température reste peu modifiée, un syndrome diarrhéique d'une intensité rapidement croissante se constitue. La terramycine est aussitôt arrêtée (après un total de 12 grammes en cinq jours), malgré ce, la diarrhée persiste et l'on voit se réaliser trois jours plus tard, un état cholériforme avec nombreuses selles aqueuses, faciès grisâtre, yeux excavés, voix cassée, signe du pli cutané, cyanose généralisée. La diurèse est nulle. On voit concurremment l'azotémie s'élever progressivement jusqu'à 1 gr. 90, la réserve alcaline s'abaisser à 25 cc. de CO₂ pour cent. La chlorémie et la kaliémie subissent peu de fluctuations. Enfin, on note la présence de staphylocoques dorés pathogènes dans les selles, alors que leur composition avant traitement était normalement équilibrée de colibacilles et de proteus. Précisons enfin qu'on voit apparaître au même moment des staphylocoques dorés pathogènes dans l'expectoration qui n'en contenait pas préalablement. Ces germes isolés dans les selles présentaient comme nous avons pu le vérifier quelques jours plus tard un kitten-test positif. L'état de la malade nécessite la mise en perfusion, la novocaïnisation et les analeptiques circulatoires. Tout rentre dans l'ordre en trois jours.

Au terme de cet incident, la malade paraît guérie de sa pneumonie virale, lorsque on voit une semaine plus tard s'amorcer une rechute avec fébricule, nouvelle poussée pleuro-pulmonaire

et conjonctivale. Après quelques hésitations, nous décidons de reprendre la terramycine à la dose de 3 grammes par jour. Très rapidement, nouvelle normalisation, mais après quatre jours de traitement, soit après 12 grammes, une intolérance gastrique se constitue, devient pratiquement totale, nous obligeant à suspendre la médication.

Quatre jours après cette interruption, survient une nouvelle rechute, plus atténuée certes, mais sur le même mode que précédemment. L'auroéomycine intra-veineuse (400 milligrammes par jour) amène la guérison clinique et humorale, définitive.

OBSERVATION VI [N° 13.427]

C... Lucette, 17 ans.

Entre à la clinique le 28 août 1951 pour un état septicémique post-angineux à *B. fundiliformis* probablement avec détermination pleuro-pulmonaire droite. Devant la persistance de la fièvre, résistant à la pénicilline et aux sulfamides, d'ailleurs mal tolérés (état nauséeux), la malade nous est adressée par la Clinique O. R. L. (Professeur Terracol). Dès son admission, les doses de pénicilline sont doublées ; on instaure en outre un traitement par la terramycine. L'amélioration de la fièvre et des signes pleuro-pulmonaires est manifeste. Mais, dès le lendemain du début du traitement, une diarrhée s'installe, rapidement profuse, se complétant très vite d'un état pré-toxique. La malade urine peu (500 cc. par vingt-quatre heures) mais son azotémie reste sub-normale (0 gr. 45). L'examen des selles régulièrement pratiqué montre cependant l'apparition de staphylocoques dorés pathogènes à kitten-test positif. L'administration de terramycine est suspendue vingt-quatre heures après son début, dès l'installation du syndrome diarrhéique profus et la malade mise en perfusion d'urgence. L'état cholériforme et le syndrome pré-toxique disparaissent très vite en quelques heures.

OBSERVATION VII [N° 13.139]

E... Bertin, 52 ans.

Alcoolique ancien, est hospitalisé le 23 mars 1951 pour une broncho-pneumonie aiguë œdémateuse d'origine grippale. Son état était alors très sévère bien que la température ne soit qu'à

38°5, la polypnée est intense, superficielle, à 48 respirations par minute et la cyanose très accentuée. Le cœur très lourd bat à 132 par minute ; la tension artérielle est à 16-13. A l'auscultation pulmonaire il y a des râles bronchiques diffus et sous-crépitaux fins aux deux bases. Le foie est gros, mou, et douloureux. Le traitement habituel est entrepris : saignée, ouabaïne, camphre, streptomycine 2 gr. On y adjoint la terramycine (2 gr. par jour). Dans les trois jours suivants, on assiste à une sédation manifeste des signes fonctionnels et généraux. La partie semble gagnée. La terramycine très bien tolérée, portée transitoirement à 3 grammes et arrêtée le 27 mars. Brutalement, le 28 mars, un état diarrhéique aigu s'installe prenant rapidement l'allure cholériforme ; l'azotémie antérieurement élevée (1 gr. 10), passe à 1 gr. 60 et la réserve alcaline de 47 cc. à 36 cc. de CO₂ pour cent. Le bilan chloré est normal. La diurèse tombe de 1 l. 500 à 0 l. 500. Les selles contiennent des staphylocoques pathogènes (générateurs d'entéro-toxine). Malgré la mise en œuvre d'un traitement symptomatique (réhydratation, plasma, tonicardiaques) intensifs, l'évolution reste irréversible et le malade est emporté *in extremis* par sa famille.

OBSERVATION VIII [N° 13.542]

G... Blaise, 14 ans.

Est adressé à la Clinique Pasteur le 29 octobre 1951 pour une pyrexie en plateau à 40 degrés avec tупhos. Le diagnostic hésitant entre une brucellose et une fièvre typhoïde, nous engageons un traitement par terramycine à la dose de 2 gr. par vingt-quatre heures. L'hémoculture affirme d'ailleurs peu après la nature éberthienne du processus septicémique. Au deuxième jour du traitement, les selles deviennent légèrement diarrhéiques et sont désodorisées. La fièvre tombe régulièrement et l'apyrexie est obtenue en trois jours. On interrompt alors la terramycine ; vingt-quatre heures plus tard, la diarrhée incessante s'est transformée rapidement en un véritable état cholériforme ; les selles sont aqueuses, eau de riz ; le malade vomit. Il présente surtout un syndrome de deshydratation intense typique et très important ; sa diurèse diminue, l'azotémie monte jusqu'à 0 gr. 75 tandis que la réserve alcaline tombe à 30 cc. de CO₂. Une perfusion de sérum artificiel (chloruré, glucosé et bicarbonaté) est installée : l'état de deshydratation régresse en moins de quarante-huit heures. L'évolution se poursuit très favorablement les jours suivants. Notons chez ce ma-

lade que les deux premières selles cholériformes ne contenaient que des germes banaux. Ce n'est que trente-six heures après l'apparition de manifestations graves que nous avons pu mettre en évidence pour la première fois des staphylocoques dorés pathogènes à trois examens successifs.

OBSERVATION IX [N° 13.919] (1)

Mme M... Eugénie, 45 ans.

Hospitalisée à la Clinique Pasteur le 8 mai 1952 après consultation du professeur Janbon. Elle présente une adénopathie volumineuse, dure, sous-angulo-maxillaire droite et une tuméfaction intrajugale du même côté. En outre, il existe un état fébrile, vaguement ondulant et une atteinte nette de l'état général. L'intradermo à la tuberculine est négative; par contre, deux examens complémentaires orientent d'emblée vers le diagnostic : la positivité de l'intradermoréaction de Reilly pour la lympho-réticulose bénigne d'inoculation; d'autre part un prélèvement biopsique fait au niveau du ganglion du maxillaire gauche (qui est d'ailleurs enlevé dans son ensemble par un véritable curage), montre la présence de nombreux micro-abcès et des images absolument typiques de la lympho-réticulose bénigne d'inoculation (alias maladie des griffes de chat), d'autre part, une biopsie de la tuméfaction jugale est réalisée; il s'agit d'un fragment de muscle renfermant un infiltrat d'allure inflammatoire qui pourrait être la porte d'entrée de la lympho-réticulose.

Un traitement par terramycine est alors institué à la dose de 3 grammes par vingt-quatre heures. Au quatrième jour, une diarrhée d'apparence banale apparaît, accompagnée de vomissements qui incitent à interrompre le traitement. Malgré l'arrêt de la diarrhée, les vomissements persistent et le 28 mai, on constate un état de deshydratation intense avec hyperthermie et collapsus cardio-vasculaire. Cet état absolument superposable à celui du syndrome neuro-toxique du nourrisson; le traitement habituel est immédiatement entrepris (analeptique cardio-vasculaire, perfusion de plasma, de sérum, A. C. T. H.). L'état neuro-toxique est cependant irréversible et la malade meurt quelques heures plus tard malgré une tentative de traitement par les ganglioplégiques.

(1) Janbon (M.), Bertrand (L.), Salvaing (J.), Barjon (P.) Soc. des Sc. méd. de Montpellier, 13 juin 1952.

Le résultat des coprocultures nous est arrivé récemment. Les selles renfermaient à trois prélèvements des staphylocoques très résistants à la terramycine et sécrétant une entéro-toxine (kitten-test positif) comme on en observe au cours des syndromes cholériformes.

**

De ces neuf observations, nous pouvons dégager une vue d'ensemble du syndrome cholériforme.

LE TABLEAU CLINIQUE

Son installation est très précoce, puisqu'il survient généralement dans les trois premiers jours du traitement. Ce cap dangereux, franchi, le malade peut être considéré comme hors de danger.

Le début peut être brutal : alors qu'aucun trouble digestif n'a été constaté au préalable (Obs. I).

Dans d'autres cas des troubles digestifs, apparemment banaux (diarrhée, vomissements) précèdent l'installation du syndrome cholériforme qui, quelquefois, même, n'apparaît que plusieurs heures après l'arrêt de l'antibiotique : six heures dans le cas de l'obs. II, vingt-quatre heures dans les obs. VI et IX.

La période d'état se traduit par un tableau en tous points semblables à celui que l'on rencontre dans le choléra vrai ou dans la toxicose du nourrisson.

La débâcle aqueuse est d'emblée très importante, le nombre des selles pouvant atteindre quotidiennement quinze, vingt et même cinquante. Ces selles peuvent être incessantes, elles ne sont pas fétides mais d'odeur aigrette, assez fade, et sont toujours acides. De coloration verdâtre, elles renferment presque toujours des grains riziformes.

On peut noter parfois l'association de quelques vomissements qui contribuent à l'aggravation de la déperdition hydrique.

Le syndrome de deshydratation est la conséquence de perturbations considérables de l'équilibre hydrique sous l'influence de cette spoliation. Il est difficilement réductible par le traitement habituel.

Son aspect est caractéristique : les téguments sont parcheminés, la peau conserve le pli ; les globes oculaires sont excavés et ternes, les muqueuses conjonctivales et buccopharyngées sont sèches. La voix d'abord cassée est finalement éteinte. Fréquemment le malade ressent des crampes musculaires généralisées. Rapidement s'installe un état de collapsus circulatoire. La diurèse diminue et aboutit finalement à l'anurie. Des manifestations végétatives complètent enfin ce tableau de grande deshydratation : les malades sont agités, anxieux, hypothermiques ; le faciès devient terreux, des érythèmes transitoires scarlatiniiformes ou morbilliformes peuvent apparaître (Obs. III). Cet état très proche du syndrome neurotoxique du nourrisson se réalise surtout chez l'enfant, mais peut aussi se voir chez l'adulte (Obs. I).

Le syndrome humoral, lui aussi, ne présente rien de bien particulier : c'est celui des grandes déshydratations : on note une *hyperazotémie* extrarénale qui peut s'élever jusqu'à 2 gr. 50 ou 3 gr., une élévation du taux de l'hématocrite, une baisse de la réserve alcaline, une baisse de la chlorémie (portant sur le chlore globulaire et plasmatique).

La kaliémie lorsqu'elle a été recherchée n'a montré aucune modification : toutefois, le malade de l'observation I a présenté des anomalies électrocardiographiques (surdénivellation de S. T. curviligne, T3 inversé) pouvant faire évoquer la possibilité d'une hypokaliémie.

LES EXAMENS BACTÉRIOLOGIQUES

Les hémocultures renouvelées pendant la durée du syndrome cholériforme sont demeurées constamment négatives.

L'examen coprologique révèle de façon constante d'importants remaniements de la flore intestinale, disparition des colibacilles et coliformes, augmentation considérable du taux de proteus et enfin, apparition de staphylocoques dorés pathogènes (coagulase positive) et entérotoxiques (Kittentest). Cette dernière constatation a été faite dans six cas sur sept (Obs. IX), les selles de deux des malades n'ayant pas été soumises à l'examen bactériologique systématique.

L'ÉVOLUTION

L'évolution du syndrome cholériforme est pratiquement imprévisible.

C'est, soit la *régression rapide*, après suspension de la terramycine dès le début (Obs. V), soit la *mort*, comme ce fut le cas pour les malades des observations IV, VII et IX. Cette évolution peut être modifiée par divers facteurs (âge, terrain, nature de l'affection) que nous étudierons plus loin.

4. LES CONSÉQUENCES A DISTANCE

Les conséquences à distance de ces accidents digestifs et surtout du syndrome cholériforme se traduisent essentiellement par un état d'asthénie plus ou moins intense selon l'importance des accidents digestifs qui en sont la cause, et qui peut persister longtemps après l'arrêt du traitement.

III - Les modifications de la Flore et de la Faune fécales

1. MODIFICATIONS DE LA FLORE

Les selles normales contiennent toute une série de germes : coli, coliformes, proteus, streptocoques et entérocoques, staphylocoques blancs, anaérobies...

Nous envisagerons essentiellement les modifications les plus constantes et les plus importantes concernant d'une part, les germes préexistants (coli, proteus), et d'autre part des hôtes inhabituels de la flore (staphylocoques dorés).

L'étude systématique de ces bouleversements de la flore, a été entreprise chez les malades traités. On pratique l'examen des selles, avant, pendant et après le traitement (1).

a) *Colibacilles et coliformes :*

Nous groupons ici les différentes espèces que nous avons isolées et étudiées : *escherichia coli*, *paracolibacille*, *aérobacter*, *aérogènes* (que nous identifions avec

(1) Nous remercions le Docteur J. Roux qui a eu l'amabilité de pratiquer les divers examens, dans le Laboratoire du Professeur Carrère.

Klebsillia pneumoniae). L'étude de la résistance « in vivo » à la terramycine a été faite sur vingt-huit souches de colibacilles, 11 de paracolibacilles et dix-sept d'aérobacter aérogènes, toutes isolées avant traitement.

La sensibilité à la terramycine est par millilitre de milieu :

- Colibacilles typiques et paracolibacilles : entre 0 gamma 30 et 6 gamma ;
- Aérobacter : 0 gamma 30 et 50 gamma.

Ces bactéries ou tout au moins une d'entre elles pré-existent toujours dans les selles. Dans la plupart des cas, elles diminuent puis disparaissent, dès le début du traitement et reparaissent dès le deuxième jour après son interruption.

Quelques cas particuliers relatifs au colibacille ont été notés. Deux fois, il disparaît si tardivement (six et huitième jour), que l'on peut admettre une véritable sensibilisation de l'antibiotique. En effet, dans le premier cas, le colibacille isolé le deuxième jour était sensible à 0 gamma 9 ; au sixième jour, il avait disparu. Dans le deuxième cas, la sensibilité était de 6 gamma 25 le deuxième jour, 3 gamma le quatrième jour, 1 gamma 50 le sixième jour ; le colibacille n'était plus retrouvé le huitième jour. Nous ne cherchons pas ici à apporter une explication : signalons seulement des constatations analogues à propos de la streptomycine.

L'éventualité inverse a été trouvée dans cinq cas : les coliformes disparus dès le début ont reparu malgré l'antibiotique entre le huitième et le vingtième jour. Leur sensibilité variait alors entre 5 et 50 gamma. Dans un cas, enfin, le colibacille, non retrouvé dès les premiers jours du traitement, n'était pas encore revenu dans les selles après la dernière prise d'antibiotique.

SOUCHES	SENSIBILITÉ	RÉSISTANCE
Coli et paracolibacilles	0,30	6
Aerobacter aerogènes	0,30	50
Proteus	250	1000
Staphylocoque doré	1000	> 2500

Sensibilité *in vitro* à la terramycine des principaux germes de la flore intestinale (en gamma par millilitre, méthode de dilution en milieu liquide ; lecture à la 24^e heure).

b) *Proteus* :

Avant l'administration de terramycine, le *proteus* (*vulgaris* et *mirabilis*), préexiste chez 18 pour cent des sujets. En cours de traitement, il apparaît plus ou moins rapidement dans les selles d'autres malades (le plus souvent le deuxième ou le troisième jour). Il existe finalement dans 87 pour cent des cas. En règle générale, l'apparition du *proteus* correspond à la disparition des coliformes.

Dans quatorze cas sur trente (46 pour cent), il reste cependant plusieurs jours le seul représentant de la flore microbienne. La sensibilité *in vitro* à la terramycine a été testée pour trente-sept souches ; aucune ne s'est montrée sensible à moins de 250 gamma d'antibiotiques par millilitre ; certaines poussent à des doses supérieures à 100 gamma.

Dans un cas, le *proteus* a été trouvé seul dans les selles pendant trente-deux jours, dont douze après la cessation du traitement. Chez un autre malade, nous avons observé pendant trois jours des selles complètement stériles (bien que des *proteus* aussi résistants que les autres y aient été décelés préalablement).

c) *Staphylocoque pathogène* :

Il est nécessaire avant d'aborder l'étude de son apparition dans les selles, au cours du traitement par la

terramycine, de donner quelques précisions sur les techniques employées pour le déceler.

La culture : On met les selles prélevées en culture sur boîte de Pétri, afin d'isoler les diverses colonies.

Identification : A partir des colonies précédentes, on ensemence sur milieu différentiel pour arriver à identifier le germe.

La détermination des caractères pathogènes se fait par les tests suivants :

La culture sur gélose hypersalée à 10 gr. pour cent, additionnée de mannite (milieu de Chapmann). Sur ce milieu, seuls les staphylocoques et entérocoques peuvent pousser, et seuls les staphylocoques pathogènes sont capables d'attaquer la mannite.

Le test de la coagulase sur plasma humain : Dans un cc. de plasma humain, on place une culture ou un bouillon de culture filtrée ou centrifugée. Si le test est positif, on obtient une prise du plasma en masse en deux ou trois heures. Il faut éviter une lecture trop tardive qui pourrait donner une fausse coagulation.

La recherche de l'entérotoxine par le test de Dolman (kitten-test) : On fait une culture de staphylocoques en bouillon glucosé dans une atmosphère contenant 10 p. cent de CO₂ pendant quatre jours. La culture est filtrée et inoculée par voie intrapéritonéale à un jeune chat de un mois. Le test est positif si le jeune chat présente dans les six heures qui suivent de la diarrhée et des vomissements qui régressent d'ailleurs rapidement.



C'est l'apparition du staphylocoque pathogène dans les selles qui constitue le fait essentiel des modifications d'ordre bactériologique.

Nous avons mis en évidence ces germes dans les

NOMS	DIAGNOSTIC	Staphylocoques dorés pathogènes				ÉVOLU- TION
		Constatation avant traitement		Apparition en cours de trait.		
		Pharynx	Selles	Selles	Entéro- toxine	
Ver...	coqueluche			+	+	décès
Esc...	pneumopathie grippale		—	+	+	«
Laf...	pneumopathie virale	+	+	+	+	guérison
Cou ..	septicémie à fundiliformis	+	—	+	+	«
Gar...	typhoïde		—	+	+	«
Mir...	lymphoréticulose bénigne			+	+	décès
Pel ...	Pneumonie à pneumocoques		—	+		guérison
Mar ..	Cirrhose de Laënnec		—	+		«
Heb...	staphylococcie chronique	—	—	+		«
Har ..	Septicémie à staphylocoques		—	+		«
Gui...	brucellose		—	+	+	«
Gal...	brucellose		—	+	—	»
Bui...	brucellose		—	+	+	«
Tri ...	Angine	+	—	+	—	«

Tableau récapitulatif des cas où un staphylocoque pathogène est
apparu dans les selles.

selles de quatorze malades : ils répondent aux caractères que nous avons précédemment étudiés : pigmentation dorée, attaque de la mannite sur milieu de Chapmann, présence d'une coagulase.

Lorsque le staphylocoque doit apparaître, on le trouve précocement dans les trois premiers jours du traitement ; il disparaît rapidement, si l'administration de l'antibiotique est interrompue.

Chez trois sujets le staphylocoque existait dans le pharynx avant le traitement, mais les accidents n'ont été déclenchés qu'après administration de terramycine ; dans un de ces cas nous l'avons trouvé simultanément dans les selles.

Six des sujets étudiés sur les quatorze firent un syndrome chlorérimforme, mortel dans trois cas.

Chez tous la présence d'une entérotoxine fut mise en évidence par le kitten-test.

Les huit autres eurent un état diarrhéique transitoire bénin.

L'étude de la résistance à la terramycine montre que tous les staphylocoques isolés résistent à la dose considérable de 1.000 gamma.

**

Après avoir étudié d'une manière analytique les modifications de la flore bactérienne, il convient de les schématiser en quelques lignes, en envisageant les faits dans leur déroulement chronologique.

— *Dès les premières heures* : Aucune modification qualitative n'est constatée ; on observe seulement une diminution de la densité globale de la population bactérienne.

— *Dans les trois premiers jours* : On assiste constamment à un véritable renversement de la flore : en

	Coli et coliformes	Proteus	Staphylo- coques non pathogènes	Staphylo- coques pathogènes	Strepto- coques et entéro- coques	Clostridies
AVANT	91	18	63	1	24	86
2 ^e — 4 ^e jour	45	40	44	12	38	41
5 ^e — 10 ^e jour	18	61	63	13	27	20
11 ^e — 16 ^e jour	17	87	39	13	29	37

Evolution de la flore fécale sous l'action de la Terramycine ; les chiffres indiquent le nombre de fois ou le germe a été décelé pour 100 examens.

même temps que diminuent les bactéries de type colibacille et coliforme, clostridies et staphylocoques blancs, le proteus apparaît en grand nombre. Dans certains cas, le colibacille disparaît complètement et le proteus peut pulluler seul. Au même moment, l'examen des selles a permis de déceler plusieurs fois du staphylocoque doré pathogène. Comme nous l'avons déjà vu, ce phénomène est très inconstant, mais c'est lui, cependant, qui doit retenir notre attention.

Bien moins importante, à cette période, est l'augmentation relative des cocci du type streptocoque et entérocoque.

— *Après le quatrième jour* : les phénomènes précédents se complètent, la pullulation du proteus s'accroît, en même temps que la chute des coliformes. Néanmoins à cette période, il n'apparaît plus de staphylocoques pathogènes.

Dès la cessation de l'administration de terramycine, la flore tend rapidement à devenir normale.

d) *Action de la terramycine sur les levures*

A côté des modifications de la flore bactérienne, il nous faut, pour être complet, envisager l'action de la terramycine sur les levures.

Il faut considérer cette action *in vivo* et *in vitro*.

1° *In vitro* : H. Harant, J. Rioux et Mme J. Caron ont étudié la sensibilité de quelques souches de candida aux antibiotiques. Ils cultivent ces levures sur gélose de Sabouraud et dosent la sensibilité par des carrés de papier Joseph imbibés d'antibiotiques à concentration de 1/10, 1/100, 1/1000.

Il ressort de leurs travaux que :

— Les souches de candida étudiées sont peu sensibles aux antibiotiques ;

— L'auroéomycine et accessoirement la terramycine sont seuls capables de provoquer une mycostase.

2° *In vivo* : Divers auteurs ont remarqué que la prise d'antibiotiques per os par le nourrisson provoquait fréquemment l'apparition de muguet.

J. W. Woods, I. H. Manning et C. N. Patterson, font le rapprochement avec la diarrhée qui complique fréquemment le traitement par l'auréomycine. Ils trouvent, dans les selles de ces malades une augmentation des spores de candida.

La terramycine, elle, ne semble pas avoir d'action notable : si le candida n'existait pas avant le traitement, on ne note pas son apparition. S'il existait, il ne disparaît que rarement (deux cas sur dix ont été observés).

En cours de traitement par terramycine, le candida ne paraît engendrer aucun trouble, ce qui est paradoxal étant donné sa sensibilité plus grande à l'auréomycine qu'à la terramycine.

II. — MODIFICATION DE LA FAUNE

Action sur les Amibes

Elle a été étudiée par Most et ses collaborateurs, *in vitro*, d'abord, *in vivo* ensuite. Ils montrent que la terramycine est active sur *E. histolytica*, *E. coli*, *E. nana*, *Iodamoeba büschlii* et aussi sur la flore microbienne associée.

Administrée à vingt-deux amibiens, la terramycine se montra très active. Chez douze patients, les amibes manifestent des signes de dégénérescence dans les quarante-huit heures qui suivent le début du traitement et disparaissent après soixante-douze heures. Chez dix autres, l'examen des selles fut négatif le premier jour après la fin du traitement.

II - Manifestations cliniques des accidents digestifs

Les incidents et accidents digestifs, observés au cours du traitement par la terramycine sont assez variés. Après avoir étudié les petits incidents d'intolérance communs aux trois antibiotiques, nous insisterons sur les incidents pratiquement constants lors de l'emploi de la terramycine (désodorisation des selles et diarrhée) et surtout sur le syndrome cholériforme qui constitue l'inconvénient majeur de cette thérapeutique.

1. LES PETITS INCIDENTS D'INTOLERANCE

Ils sont observés couramment dans l'emploi des trois antibiotiques (auréomycine, terramycine, chloramphénicol).

Les plus fréquemment signalés sont les *nausées et les vomissements* auxquels s'associent souvent de la pesanteur épigastrique, des aigreurs, de l'anorexie (Finland, Hendricks, Greaves et coll., Di Caprio et Rantz). Malgré ces incidents, l'intolérance gastrique totale reste extrêmement rare, surtout si on la compare à celle déterminée par l'auréomycine ou le chloramphénicol.

Ceci explique l'augmentation rapide du poids chez les malades soumis au traitement terramycinique, celle-

ci ne s'observant qu'à une bien plus longue échéance après des traitements par l'auréomycine ou le chloramphénicol.

Ces petits incidents d'intolérance peuvent atteindre également toutes les parties du tube digestif : c'est ainsi que l'on peut observer une stomatite ou une œsophagite. Les manifestations colitiques sont elles aussi, assez banales, une anorectite enfin a pu être notée par certains auteurs (S. D. Manheim).

Tous ces petits troubles digestifs sont, répétons-le, bien moins fréquents avec la terramycine qu'avec l'auréomycine ou le chloramphénicol.

Abordons maintenant l'étude des accidents qui confèrent à la terramycine une certaine originalité.

2. LES INCIDENTS PRATIQUEMENT CONSTANTS

Ils sont de deux ordres : la désodorisation des selles et la diarrhée.

a) *La désodorisation des selles :*

Elle est plus ou moins complète mais à peu près constante. Signalée fréquemment d'une manière spontanée par les malades, elle a été recherchée systématiquement et retrouvée à peu près constamment. Cependant, quelques auteurs seulement en font état, parmi lesquels Herrel puis Di Caprio et Rantz, dans une étude portant sur sept cas de malades atteints de lésions intestinales, soumis à la terramycine dans le but de les préparer à une intervention chirurgicale.

b) *La diarrhée :*

D'aspect banal, elle est observée par la grande majo-

rité des auteurs. King la note dans trente cas, Finland et coll., dans trente-deux cas sur quatre-vingt-sept, les amenant dans neuf cas, par sa trop grande sévérité, à interrompre le traitement. Bickel et Plattner, dans deux cas se voient obligés d'adopter la même attitude. Hendricks, Greaves et coll., Schock et Alexander, étudiant l'emploi de la terramycine dans le traitement de la syphilis notent, eux aussi, un « relâchement des selles ».

C'est une diarrhée d'apparence banale, qui débute en général dans les tout premiers jours du traitement, et même parfois, dès les premières prises médicamenteuses. Les selles relativement peu fréquentes (trois à quatre en moyenne et rarement huit à dix), inodores, verdâtres, sont de consistance pâteuse, parfois mousseuse, mais jamais liquides, comme dans le syndrome cholériforme que nous étudierons tout à l'heure.

Il faut enfin remarquer que la diarrhée déclenchée par la prise de l'antibiotique, cesse en général au bout de quelques jours malgré la poursuite du traitement.

Il s'établit donc, au bout d'un certain temps, une sorte de « *modus vivendi* » entre l'antibiotique et la flore bactérienne.

Il convient de signaler ici, que, lors du traitement de l'amibiase par la terramycine, contrairement à ce que l'on observe ordinairement, on voit le nombre de selles de l'amibien devenir plus rares.

3. LES ACCIDENTS GRAVES : LE SYNDROME CHOLERIFORME

Il est heureusement bien moins fréquent que les accidents étudiés jusqu'à présent. Malgré ce, nous donnerons à son étude une place prépondérante, car, nous l'avons déjà dit, il constitue le seul écueil du traitement terramycinique.

Observé pour la première fois dans le service du professeur Janbon, nous l'avons relevé neuf fois sur un lot de trois cents malades traités par terramycine: nous envisagerons ses diverses modalités à la lumière de ces neuf observations.

OBSERVATION I [N° 13.006] (1)

D... Manuel, 36 ans.

Est hospitalisé le 12 janvier 1951 pour brucellose aiguë récente, à forme fébrile pure, affirmée par myéloculture. Le 18 janvier, la terramycine est à la dose de 3 grammes par jour. Deux jours plus tard apparaît, sans signes préalables, un syndrome douloureux épigastrique avec diarrhée profuse et nombreux vomissements. Il existe déjà un degré de collapsus avec algidité des extrémités. La température est à 36°5, accusant une chute rapide; le pouls bat à 76/minute; la tension artérielle est à 9-5, les bruits du cœur nettement assourdis. L'antibiotique est immédiatement arrêté. Le lendemain, l'état du malade s'aggrave encore. La diarrhée aqueuse est pratiquement continue (quinze selles par jour); les vomissements surviennent à cinq ou six reprises; le collapsus persiste. En même temps s'installe un syndrome de deshydratation généralisée avec peau pâteuse, excavation des globes oculaires, faciès toxique réalisant de façon très caractéristique le syndrome neurotoxique du nourrisson. L'anurie est presque totale, en même temps que l'azotémie s'élève progressivement à 0,70 puis 1 gr. 50 et 1 gr. 30.

Le 22 janvier, le syndrome diarrhéique a disparu, mais l'état toxique avec anurie et hyperazotémie persiste. Les bilans humoraux que nous limitons au strict minimum indiquent une acidose (réserve alcaline: 29 cc. de CO₂), une hyperglycémie à 2 gr.; la protidémie totale est de 55 grammes, le rapport chlore globulaire/chlore plasmatique est de 0,50 pour des chiffres respectifs de 2,70 et 5,32. Les urines ne contiennent pas de cylindres, seulement des cellules épithéliales et des leucocytes.

Le 24 janvier, sous l'effet d'un traitement alliant rechloruration et réhydratation (sérum glucosé et plasma), à l'alcalinisa-

(1) Janbon (M.), Bertrand (L.), Salvaing (J.), Labauge (R.) et Alram (Mlle D.) Soc. Sc. méd. et biol. de Montpellier, 2 mars 1951.

phylocoque pathogène et nous nous bornerons à souligner une nouvelle fois la terramycino-résistance des souches isolées chez les malades. Ce fait est d'autant plus remarquable que Chabbert, étudiant systématiquement la sensibilité de sept cents souches de germes aérobies aux antibiotiques, ne trouve que 5 pour cent de souches de staphylocoques terramycino-résistants.

b) *Ressemblance clinique entre le syndrome cholériforme et les intoxications alimentaires à staphylocoques :*

L'étude de ces intoxications a permis de mettre en lumière le mode d'action du staphylocoque. Boyer, Corre, Mercier, Pillet et Tissier, notamment, étudiant une série d'intoxications dues à des rillettes souillées par des membres du personnel fabricant, porteurs de staphylocoques dans leur pharynx, ont pu mettre en évidence l'action de l'entérotoxine. Tous les staphylocoques isolés par eux, possédaient une telle entérotoxine qui, injectée aux jeunes chats, donnait naissance à des signes cliniques semblables à ceux de l'intoxication humaine.

Ils font remarquer que tous les staphylocoques pathogènes n'ont pas le même pouvoir toxigène, mais que tous, cultivés naturellement ou expérimentalement, peuvent devenir entéro-toxigènes.

Ils insistent également sur le fait que le développement du staphylocoque peut être inhibé par la pullulation d'autres germes (proteus) et ce phénomène de concurrence vitale pourrait, pensent-ils, masquer l'intoxication staphylococcique.

Des travaux analogues de Dolman, Gernez-Rieux et coll. ont abouti à des conclusions identiques.

Pour notre part, les faits que nous avons observés sont, par beaucoup de points superposables aux précé-

dents. Les souches isolées dans tous nos cas possédaient toutes les caractères du staphylocoque pathogène. L'entérotoxine a été constamment décelée au cours des syndromes cholériformes (sauf dans les deux premiers cas où le contrôle ne fut pas réalisé).

c) Possibilité d'apparition du staphylocoque en dehors du syndrome cholériforme :

Nous avons découvert du staphylocoque doré pathogène dans huit cas dont deux à kitten-test positif, chez des sujets ne présentant pas de syndrome cholériforme.

Il est difficile d'interpréter ces faits : peut-être la réceptivité individuelle à l'entérotoxine pourrait-elle expliquer cette discordance, mais ce n'est là qu'une simple hypothèse.

La nature même de l'entérotoxine est très discutée : ce n'est pas une endotoxine libérée par lyse, puisqu'il ressort de nos constatations que les staphylocoques isolés dans les selles sont hautement résistants à la terramycine.

Il ne semble pas non plus que ce soit une exotoxine, puisqu'il s'agit d'une substance stable, résistant au formol et à l'ébullition, et non antigénique.

Pour Mercier, il faudrait plutôt la rapprocher du poison convulsivant que Prévost et Briggo ont isolé de la toxine botulinique D.

*
**

Nous nous trouvons donc en présence de trois faits, qui, bien que très nettement favorables à l'origine staphylococcique du syndrome cholériforme, ne nous permettent pas pour autant de l'admettre sans réserve.

Et, notamment, le fait que l'on puisse trouver des staphylocoques en dehors de tout syndrome cholériforme.

me, nous pousse à envisager le rôle de facteurs prédisposants.

— *Le terrain* : Dans l'observation VII, il s'agit d'un ancien éthylique. Au même titre que l'éthylisme, toutes les fautes peuvent jouer le rôle de facteurs favorisants.

— *L'âge* : Le nourrisson est particulièrement apte à faire un syndrome cholériforme. Aussi, l'emploi de l'antibiotique doit-il être chez lui très prudent.

— *La nature de l'affection* : Les affections endotoxigènes sont les plus dangereuses : la coqueluche en est un exemple particulièrement net : sur trois cas traités, deux ont présenté un syndrome cholériforme (obs. III et IV) dont un s'est terminé par la mort (observation IV). A ce propos, il faut remarquer qu'hémophilus pertussis est très sensible à l'action des trois antibiotiques. Jusqu'ici, les accidents avaient été mis sur le compte d'une lyse bactérienne massive, entraînant la libération de l'endotoxine de Bordet. Cependant dans les deux cas de syndrome cholériforme au cours du traitement de la coqueluche, nous avons retrouvé dans les selles le staphylocoque doré pathogène.

La typhoïde semble, elle aussi, constituer un élément favorable (obs. II et VIII).

Cependant l'apparition et l'évolution du syndrome restent imprévisibles : dans le cas de l'observation IX qui s'est terminée par la mort, il s'agissait d'une maladie bénigne, évoluant chez une malade ne présentant pas de fautes apparentes. Précisons enfin que la terramycine n'est pas seule capable de provoquer le syndrome cholériforme. Nous avons observé un tel accident chez un nourrisson traité par l'auréomycine pour une varicelle. Trois cas semblables ont été observés chez l'adulte : Lapeyre ; Vaïssière ; Roux (cas inédit)

V - Essai de prévention et traitement des accidents digestifs

1. PREVENTION

Il convient surtout d'éviter des accidents digestifs, d'une part, en mettant en œuvre une thérapeutique établie sur des règles précises, et d'autre part en essayant de déterminer à l'avance les malades dont le terrain particulier ou la nature de l'affection constituent des facteurs favorables à l'apparition de tels accidents.

Il faut enfin durant tout le traitement, exercer sur le malade une surveillance stricte.

a) *La recherche préalable du staphylocoque terramycino-résistant dans la gorge et dans les selles :*

Au moins chez les sujets particulièrement fragiles ou tarés, ce sera la première mesure de prudence à mettre en œuvre. De même au cours du traitement ; l'examen coprologique quotidien doit être pratiqué. L'apparition du staphylocoque doit amener l'interruption de l'antibiotique.

b) *Les contre-indications :*

Rappelons-le brièvement, elles sont liées à l'âge (nourrisson), au terrain (éthylique, cardiaque), et à la

nature de la maladie (affection endotoxinogène : coqueluche, typhoïde).

c) *Les doses de terramycine :*

Elles ont été précisées au début de cette étude : nous avons vu que la prise orale fractionnée de 2 ou 3 grammes par vingt-quatre heures (0,50 à 0,75 toutes les six heures), représente la dose optima.

Lorsque l'évolution de la maladie nous le permet, nous utilisons la terramycine à dose progressive à raison de 1 gramme le premier jour, 2 grammes le second et 3 grammes les jours suivants.

D'autre part, nous associons à la terramycine la streptomycine per os à la dose de 1 gramme en deux prises de 0 gr. 50. On pourrait également utiliser tout autre antibiotique et en particulier les sulfamides.

Ces deux détails de technique, bien qu'ils soient assez empiriques, nous ont donné de bons résultats se traduisant notamment par une diminution sensible des phénomènes diarrhéiques. Tout se passe comme si l'adaptation à la terramycine se faisait d'une manière plus progressive.

d) *La surveillance clinique :*

Elle doit être très sévère. La diarrhée banale que l'on observe dans les premiers jours ne suffit pas à elle seule à justifier l'arrêt du traitement. Si toutefois elle devenait trop importante, on essaierait tout d'abord de réduire la dose, et si, malgré cette mesure le nombre des selles devenait trop considérable, il serait prudent d'interrompre le traitement.

2. TRAITEMENT CURATIF

— Dans les accidents banaux, il suffit d'attendre

quelques jours pour voir tout rentrer dans l'ordre.

— Dans le syndrome cholériforme grave, la perfusion veineuse s'avère le plus souvent indispensable pour lutter contre le syndrome de déshydratation : sérums minéraux et sucrés, stimulants diffusibles, extraits surrénaux, novocaïne, seront heureusement associés.

Il serait théoriquement logique d'adjoindre des antibiotiques oraux actifs contre le staphylocoque. Malheureusement, l'auréomycine peut, elle-même, provoquer des accidents semblables.

Le résultat du traitement est très incertain et il faut pour pouvoir noter une amélioration sensible, franchir le cap du troisième ou quatrième jour.

Conclusion

Le traitement par la terramycine peut, comme il ressort de cette étude, s'accompagner d'accidents variés portant sur la sphère digestive.

A côté des incidents banaux de l'antibiothérapie orale et des accidents quasi-constants (diarrhées, désodorisation des selles), nous avons surtout mis en valeur le syndrome cholériforme qui, bien que rare, constitue l'écueil majeur du traitement terramycinique.

L'étude systématique des selles nous a permis de déceler de profondes modifications de la flore bactérienne : Disparition du colibacille et coliforme, pullulation du proteus et apparition inconstante du staphylocoque doré pathogène, entéro-toxique et terramycino-résistant.

L'étude pathogénique nous a permis d'établir une relation entre ces modifications intestinales et les accidents observés. Les petits incidents sont, semble-t-il, en rapport avec l'acidité du produit. La désodorisation des selles et la diarrhée peuvent être facilement reliées au déséquilibre coli-proteus.

Quant au syndrome cholériforme, il est difficile de lui trouver une cause aussi précise ; néanmoins, l'apparition pratiquement constante dans les selles, du staphylocoque terramycino-résistant, au cours de ce syndrome, semble permettre de relier les deux ordres de faits : clinique et bactériologique.

Cette hypothèse est renforcée par la ressemblance clinique du syndrome cholériforme avec les intoxications alimentaires d'origine staphylococcique.

Toutefois, le staphylocoque pouvant apparaître en dehors de tout syndrome cholériforme, on a pensé que des facteurs favorisants (âge, terrain, nature de l'affection) pouvaient jouer un rôle.

Dans la dernière partie de notre étude, nous avons essayé de donner quelques directives concernant la prévention et éventuellement le traitement de ces accidents.

La prévention consiste, après avoir éliminé les sujets fragiles, à rechercher dans les selles et la gorge, le staphylocoque terramycino-résistant, et ensuite à exercer sur le malade une surveillance clinique stricte.

Le traitement curatif enfin sera purement symptomatique.

Bibliographie

1. BAKER (H.-J.) et PULASKI (E.-J.). — Effects of terramycin on fécal flora. *Annals of the N.-Y. Academy of Sc.*, 53, 2, 324-331.
2. BENHAMOU (E.), SORREL (G.) et SICARD (Y.). — Les indications de la terramycine. *Paris médical*, 1951, 41, 336-344.
3. BICKEL (G.) et PLATTNER (H.). — La terramycine en thérapeutique. *Schw. med. Woch.*, 1951, 81, 1-12.
4. BLISS (E.-A.), WARTH (P.-T.), CHANDLER (C.-A.) et LONG (P.-H.). — Studies of terramycin in vivo and in vitro. *Bull. John Hopkins Hosp.*, 1950, 87, 171-180.
5. BLISS (E.-A.), WARTH (P.-T.) et CHANDLER (C.-A.). — The susceptibility of gram positive cocci, gram negative bacilli, and clostridia to terramycin. *Annals of the N.-Y. Acad. of Sc.*, 1950, 53, 277-282.
6. BERTOYE (A.) et CARRAZ (M.). — Les infections à staphylocoques pénicillinorésistants chez des enfants du premier âge. *Journal de Méd. de Lyon*, 1951, 32, 765-773.
7. BOYER (J.), CORRE (L.), MERCIER (P.), PILLET (J.) et TISSIER (M.). — Intoxications alimentaires d'origine staphylococcique. *Presse méd.*, 1951, 59, 61, 1260-1263.
8. CHABBERT (Y.). — Sensibilité aux antibiotiques de 700 souches de germes aérobies titrés en 1950. *Annales Inst. Pasteur*, 80, 6, 627.
9. DI CARRIO (J.-M.) et RANTZ (I.-A.). — Effets de la terramycine sur la flore fécale intestinale de l'homme. *Archives of Internal Médecine*, 1950-86, 5, 649-657.
10. FINLAY (A.-C.), HOBBY (G.-L.), P'AN (S.-Y.), REGNA (P.-P.), ROUTIEN (J.-B.), SEELEY (D.-B.), SHULL (G.-M.), SOBIN (B.-A.), SOLOMONS (I.-A.), VINSON (J.-W.) et KANE (J.-H.). — *Terramycin, a new antibiotic. Science*, 1950, III, 85.

11. FINLAND (M.), GOCKE (T.-M.). — Clinical studies of terramycin. *Ann. N.-Y. Acad. of Sc.*, 1950, 53, 297-302.
12. GERNEZ-RIEUX (C.), BUTTIAUX (R.) et Mlle BROGNARD. — Les toxi-infections provoquées par les staphylocoques. *Presse méd.*, 1947, 50, 565-566.
13. GOCKE (T.-M.), JACKSON (G.-G.), WILCOX (C.) et FINLAND (M.). — In vitro studies of terramycin. *Ann. of the N.-Y. Acad. of Sc.*, 1950, 53, 297-302.
14. HARANT (H.), RIOUX (J.) et Mme CARRON. — Sensibilité de quelques souches de candida (levures pathogènes) aux antibiotiques. *Bull. de la Soc. de Path. exot.*, 1951, t. XLIV, numéros 9 et 10.
15. HENDRICKS, GREAVES et coll. — Traitement de la syphilis par la terramycine per os. *J. Amer. Med. Assoc.*, 1950, 143-4.
16. HERREL (W.-E.), HEILMAN (F.-R.) et WEILMAN (W.-E.). — Some bacteriologic, pharmacologic and clinical observations on terramycin. *Ann. of the N.-Y. Acad. of Sc.*, 1950, 53, 448-458.
17. HOBBY (G.-L.), LENERT (T.-F.), PIKULA (D.), KISELUK (M.) et HUDDERS (M.-E.). — The antimicrobial action of terramycin. *Idem.*, 266, 276.
18. JANBON (M.), BERTRAND (L.), — La terramycine. Généralités. *Montpellier médical*, 1952, t. 41-42, n° 3 (sous presse).
19. JANBON (M.), BERTRAND (L.), SALVAING (J.) et LABAUGE (H.). — Le syndrome cholériforme de la terramycine. *Idem.*
20. JANBON (M.), BERTRAND (L.), SALVAING (J.) et ROUX (J.). — La flore fécale au cours du traitement par terramycine. *Idem.*
21. JANBON (M.), BERTRAND (L.), ROUX (J.), SALVAING (J.). — Superinfections staphylococciques de l'intestin et accidents cholériformes de la terramycine. *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 1951.
22. KERSEY (R.-C.). — A turbidimetric assay for terramycin. *J. Am. Pharm. A.*, 1950, 39, 252.
23. KING (E.) et coll. — Observations cliniques sur l'emploi du chlorhydrate de terramycine. *The Journal of the Amer. Med. Assoc.*, 1950, 143, 1-4.
24. KOURILSKI (R.), MERCIER (P.) et PILLET (J.). — *Presse méd.*, 1951, 59, 21. La staphylococcie.

25. LAHAM (S.). — La terramycine. *La France médicale*, juillet 1951, 23-52.
26. LAPEYRE (N.-C.), CARABALONA (P.) et CANDON (J.). — Syndrome cholériforme au cours du traitement par l'auréomycine. *Soc. Sc. et M. de Montpellier*, 27 avril 51.
27. LEVADITI (C.) et VAISMAN (A.). — La terramycine, nouvelle médication antisypilitique. *La Presse méd.* 1951, 59, 849-850.
28. LINSSELL (V.-D.) et FLECHTER (A.-P.). — Laboratory and clinical experience with terramycin hydrochloride. *British. med. Journal*, 1950, n° 4960, 1190-1195.
29. MANHEIM (S.-D.). — Complications ano-rectales du traitement par l'auréomycine, la terramycine et chloromycétine. *N.-Y. State Journal of Med.*, 1^{er} décembre 1951, n° 3, p. 2759-3060.
30. MERCIER (P.), PILLET (J.), Mme CHABANIER et Mme ORTA. — *Ann. Inst. Past.*, 1951, 80, 5.
31. METCHNIKOFF, WEINBERG, POZERSKI, DISTASO et BERTHELOT. — *Idem*, 1909, 23.
32. METCHNIKOFF. — *Idem*, 1914, 28, 99-120.
33. MOST (H.) et Van ASSENDELFT (F.). — Laboratory and clinical observations on the effect of terramycin in the treatment of auraebiasis. *Ann. of the N.-Y. Acad. of Sc.*, 1950, 53, 427-428.
34. P'AN (Y.-S.), SCADUTO (L.) et COLLEN (M.). — Pharmacology of terramycin in experimental animal. *Idem.*, 238, 244.
35. P'AN (Y.-S.), REILLY (J.-C.), HALLEY (T.-V.), RICHARD (G.-R.), PEKICH (A.-M.) et POLLETS (S.-A.). — The pharmacology of terramycin. *J. Pharm. and Exp. therap.*, 1950, 99, 234-244.
36. RÉGNA (P.-P.) et SOLOMONS (S.-A.). — The chemical and physical properties of terramycin. *Ann. of N.-Y. Acad. of Sc.*, 1950, 53, 229-237.
37. SCHOCK et ALEXANDER. — *Idem*, 459.
38. SCHOENBACH (E.-B.), BRYER (M.-S.) et LONG (P.-H.). — The pharmacology of terramycin in animals and man with reference to its clinical trial. *Idem*, 245, 252.
39. STEENKEN (W.) et WOLINSKY (J.-E.). — The tuberculostatic action of terramycin, in vitro and in the experimental animal. *Idem*, 309-318.

40. VAYSSIÈRE (E.) et SERMENT (M.). — *Bull. Soc. Gynéc. obst.*, 1951. Syndrome cholériforme par auréomycine.
41. WELCH (H.). — Absorption, excretion and distribution of terramycin. *Ann. of N.-Y. Acad. of Sc.*, 1950, 53, 253-265.
42. WERNER (C.-A.), KNIGHT (V.) et Mc DERMOTT (W.). — Absorption and excretion of terramycin in humans. Comparison with aureomycin and chloramphenicol. *Proc. Soc. Exper. biol. and med.*, 1950, 74, 261, 267.
43. WOODS (J.-W.), MANNING (I.-M.) et PATTERSON (I.). — *J. Amer. med. A.*, 1951, 145, 207.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

En ma qualité de Censeur de
tour, j'ai lu la thèse ayant pour
titre :

*Les accidents digestifs de la
Terramycine.*

par Emile PONS

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression

Montpellier le 16 Juillet 1952

le Professeur JANBON

Vu :

Montpellier, le 16 Juillet 1952

le Doyen GIRAUD

Vu et permis d'imprimer :

Montpellier, le 17 Juillet 1952

le Recteur GUILLAUME.

Table des Matières

INTRODUCTION	9
GÉNÉRALITÉS	11
1. La terramycine	11
2. Les accidents de l'antibiothérapie orale	15
MANIFESTATIONS CLINIQUES DES ACCIDENTS DIGESTIFS	17
LES MODIFICATIONS DE LA FLORE ET DE LA FAUNE	31
ESSAI D'INTERPRÉTATION PATHOGÉNIQUE	41
ESSAI DE PRÉVENTION ET TRAITEMENT DES ACCIDENTS DIGESTIFS	49
CONCLUSION	53
BIBLIOGRAPHIE	55

